

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cytarabine Kabi, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 100 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji.

Roztwór jest klarowny i bezbarwny.

pH: 7,0 – 9,5.

Osmolarność: 250 do 400 mOsm/l.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytostatyk. Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytarabine Kabi może być podawany dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań) lub podskórnie.

Ponieważ ostra białaczka jest zazwyczaj leczona jednocześnie kilkoma chemioterapeutykami, można podać wyłącznie ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Zalecane dawkowanie wyliczone na podstawie masy ciała może być przekształcane do wersji na powierzchnię ciała za pomocą nomogramów.

Dorośli

1) Indukcja remisji:

a) Leczenie ciągłe:

i) Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg m.c. na dobę. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg m.c. na dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po stosowaniu powyższej dawki cytarabiny.

ii) Dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c. na dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. na dobę z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.

b) Leczenie okresowe:

i) Dawkę 3-5 mg/kg m.c. na dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.

Pierwsze objawy poprawy czynności szpiku kostnego zgłoszono 7-64 dnia (średnio 28 dnia) od rozpoczęcia leczenia.

Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki. Stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Różnica ta wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i związanego z tym krótkiego czasu działania dużej dawki.

2) Leczenie podtrzymujące:

Remisje wywołane przez cytarabinę lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w dawce 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu.

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że dzieci tolerują większe dawki niż dorośli, a jeśli jest podany zakres dawek, należy podać większą dawkę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.4).

Cytarabina ulega dializie. Dlatego też produktu leczniczego Cytarabine Kabi nie należy podawać bezpośrednio przed lub po dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak jest danych sugerujących, że zmiana dawkowania jest uzasadniona u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak, pacjent w podeszłym wieku nie toleruje toksyczności produktu leczniczego tak dobrze, jak pacjent młodszy, w związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na leukopenię, trombocytopenię i anemię, wywołane produktem leczniczym, a także gdy jest to wskazane, należy wdrożyć leczenie wspomagające.

4.3 Przeciwwskazania

Leczenie cytarabiną nie powinno być brane pod uwagę u pacjentów z ciężką supresją szpiku kostnego. Nie należy stosować cytarabiny w leczeniu chorób nowotworowych niezłośliwych, z wyjątkiem immunosupresji.

Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zwrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne: cytarabina powinna być stosowana wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie chemioterapii nowotworów.

Ostrzeżenia

Działanie hematologiczne: Cytarabina silnie hamuje czynność szpiku kostnego; stopień nasilenia zależy od dawki i schematu podawania produktu. Leczenie należy rozpoczynać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wcześniejszą polekową supresją szpiku. Pacjenci, którym podaje się ten produkt muszą pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, przy czym w trakcie leczenia indukcyjnego należy u nich codziennie oznaczać liczbę leukocytów, płytek krwi oraz stężenia hemoglobiny. Jeśli z obrazu krwi obwodowej znikną komórki blastyczne, należy często przeprowadzać badania szpiku kostnego.

Głównymi działaniami toksycznymi cytarabiny są supresja szpiku kostnego z leukopenią, trombocytopenią, anemią, megaloblastozą i zmniejszoną ilością retikulocytów. Mniej ciężkie działania toksyczne obejmują nudności, wymioty, biegunkę i ból brzucha, owrzodzenia jamy ustnej i zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Po 5 dniach ciągłego wlewu dożylnego lub doraźnych wstrzyknięć produktu leczniczego w dawce 50-600 mg/m² pc., zahamowanie powstawania białych krwinek przebiega dwufazowo. Niezależnie od początkowej ich liczby, wielkości dawki lub schematu podawania produktu leczniczego, początkowo następuje zmniejszenie liczby krwinek białych rozpoczynające się w ciągu pierwszych 24 godzin, z maksymalnym zmniejszeniem po 7-9 dniach. Następnie dochodzi do krótkotrwałego zwiększenia liczby krwinek białych, z maksimum około 12. dnia. Drugi, większy spadek liczby krwinek białych osiąga najniższą wartość po 15-24 dniach. Następnie dochodzi do szybkiego zwiększenia liczby krwinek białych w ciągu kolejnych 10 dni. Po 5 dniach obserwuje się zahamowanie produkcji płytek krwi, z maksymalnym spadkiem ich liczby pomiędzy 12. a 15. dniem. Następnie, w ciągu kolejnych 10 dni, dochodzi do szybkiego zwiększenia tej liczby, do poziomu przekraczającego wartości wyjściowe.

Należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu podczas leczenia mogących zagrażać życiu powikłań zahamowania czynności szpiku (zakażeń związanych z granulocytopenią i innego rodzaju zmniejszenia zdolności obronnych organizmu, jak też krwotoków będących skutkiem trombocytopenii).

Podczas leczenia z zastosowaniem cytarabiny stwierdzono występowanie reakcji anafilaktycznych. Zgłoszono wstrząs anafilaktyczny, który doprowadził do ostrego zatrzymania czynności serca oraz czynności oddechowej i spowodował konieczność zastosowania resuscytacji. Wstrząs wystąpił bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny (patrz punkt 4.8).

Stosowanie dużych dawek

Po zastosowaniu dużych dawek (2-3 g/m² pc.) cytarabiny donoszono o ciężkich i czasem śmiertelnych toksycznych uszkodzeniach OUN, przewodu pokarmowego i płuc. Wymienione powikłania różniły się od obserwowanych w trakcie podawania produktu w konwencjonalnych schematach leczenia i obejmowały przemijające toksyczne uszkodzenie rogówki, zwykle przemijające zaburzenia czynności mózgu lub mózdzku; nadmierną senność, drgawki, ciężkie owrzodzenia żołądka i jelit, w tym odnę śródścienną jelit prowadzącą do zapalenia otrzewnej, posocznice, ropień wątroby, obrzęk płuc (patrz punkt 4.8).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że cytarabina ma działanie rakotwórcze. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi, dobierając strategię długotrwałego leczenia pacjenta.

Środki ostrożności

Pacjenci, którym podaje się produkt leczniczy Cytarabine Kabi muszą być ściśle monitorowani. Należy często oznaczać liczbę płytek krwi, leukocytów oraz stężenie hemoglobiny. Należy rozważyć przerwanie lub dostosowanie leczenia, gdy w wyniku polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek krwi zmniejszy się do wartości poniżej 50 000 lub liczba granulocytów polimorfojądrowych zmniejszy się poniżej 1000/mm³. Liczba morfotycznych elementów krwi obwodowej może się nadal zmniejszać po przerwaniu leczenia, osiągając najmniejszą wartość po 12-24 dniach od zakończenia podawania produktu leczniczego. Jeżeli są wskazania, należy ponownie wdrożyć leczenie po wystąpieniu wyraźnych objawów poprawy czynności szpiku (wyniki kolejnych badań szpiku kostnego). Pacjenci, u których stosowanie produktu leczniczego zostało wstrzymane do momentu osiągnięcia przez nich „prawidłowych” wartości morfotycznych elementów krwi obwodowej mogą nie być wystarczająco kontrolowani.

U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nielimfatyczną, po zastosowaniu terapii łączącej duże dawki cytarabiny, daunorubicyny oraz asparaginazy, występowały obwodowe neuropatie ruchowe oraz czuciowe.

Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny należy obserwować, czy nie występują u nich objawy neuropatii, gdyż konieczne mogą okazać się zmiany schematu leczenia, aby uniknąć nieprzemijających zaburzeń neurologicznych.

Po zastosowaniu eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny występowały ciężkie, niekiedy zakończone zgonem przypadki toksycznego wpływu produktu leczniczego na płuca, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęk płuc.

Po zastosowaniu szybkich wstrzyknięć dożylnych, u pacjentów często występują nudności i wymioty, które mogą się utrzymywać do kilku godzin. Dolegliwości te na ogół są mniej nasilone, gdy produkt leczniczy jest podawany we wlewie.

Standardowe schematy dawkowania

U pacjentów leczonych konwencjonalnymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, zgłaszano tkliwość brzuszną (zapalenie otrzewnej) oraz zapalenie okrężnicy z dodatnim wynikiem próby gwajakowej, z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością. Pacjenci dobrze reagowali na leczenie zachowawcze (nieoperacyjne).

U dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) po dokanałowym i dożylnym podaniu konwencjonalnych dawek cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, obserwowano rozwój opóźnionego, postępującego, wstępującego porażenia, zakończonego zgonem.

Czynność wątroby i (lub) nerek

Znaczna część podanej dawki cytarabiny jest neutralizowana w wątrobie. Pacjenci z zaburzeniami nerek lub wątroby są szczególnie narażeni na toksyczne uszkodzenie OUN po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności i, jeśli to możliwe, w zmniejszonej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy okresowo badać czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek.

Działanie neurologiczne

Przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów udaropodobnych, zgłaszano głównie u młodzieży otrzymującej cytarabinę drogą dożylną w skojarzeniu z metotreksatem podawanym dokanałowo.

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u niemowląt nie zostało ustalone.

Zespół rozpadu guza

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, stosowanie cytarabiny może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi w wyniku rozpadu komórek

neoplastycznych. Lekarz będzie regularnie monitorował stężenia kwasu moczowego we krwi. W razie potrzeby można zastosować środki farmakologiczne wspomagające leczenie w celu kontroli hiperurykemii.

Zapalenie trzustki

Podczas leczenia indukcyjnego cytarabiną obserwowano wystąpienie przypadków zapalenia trzustki.

Działanie immunosupresyjne i zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością na skutek stosowania chemioterapii, w tym cytarabiny, może prowadzić do ciężkich zakażeń, a nawet zgonu. Pacjenci otrzymujący cytarabinę nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki, pamiętając, że odpowiedź immunologiczna na takie szczepionki może być osłabiona.

Duże dawki

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN wzrasta u pacjentów, którym wcześniej podano leczenie OUN takie jak: chemioterapia podawana dokonałowo lub radioterapia.

Stwierdzono przypadki kardiomiopatii prowadzących do zgonu po zastosowaniu eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny skojarzonej z cyklofosfamidem w ramach przygotowywania pacjentów do przeszczepu szpiku kostnego. Może mieć to związek z zastosowanym schematem leczenia.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

5-fluorocytozyna

Wykazano, że jednoczesne stosowanie cytarabiny z 5-fluorocytozyną może prowadzić do zmniejszenia skuteczności 5-fluorocytozyny, dlatego nie należy podawać produktu leczniczego Cytarabine Kabi z 5-fluorocytozyną.

Digoksyna

Obserwowano odwracalne zmniejszenie stacjonarnego stężenia digoksyny w osoczu i wydalanie nerkowego glikozydu u pacjentów otrzymujących beta-acetyldigoksynę i chemioterapię zawierającą cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon, zarówno z, jak i bez dodatku cytarabiny lub prokarbazyny. Stacjonarne stężenie digoksyny w osoczu nie ulegało zmianie. Monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu może być wskazane u pacjentów otrzymujących chemioterapię o podobnym składzie. Alternatywnie można zastosować u tych pacjentów digitoksynę.

Gentamycyna

Badanie interakcji *in vitro* między gentamycyną i cytarabiną wykazało związany z cytarabiną antagonizm wrażliwości szczepów *Klebsiella pneumoniae*. Badanie to wskazuje, że brak szybkiej skuteczności terapeutycznej u pacjentów zakażonych *K. pneumoniae* przyjmujących cytarabinę i jednocześnie leczonych gentamycyną może stanowić wskazanie do zmiany leczenia przeciwbakteryjnego.

Metotreksat

Jednoczesne podawanie dożylnie cytarabiny i dokonałowe metotreksatu może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, porażenie, śpiączka i epizody udaropodobne (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiadomo, że cytarabina wykazuje działanie teratogenne u niektórych gatunków zwierząt. Cytarabinę należy stosować u kobiet w ciąży lub kobiet, które mogą zajść w ciążę, jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Ze względu na możliwość spowodowania wad rozwojowych lekami cytotoksycznymi, zwłaszcza stosowanymi w pierwszym trymestrze ciąży, pacjentkę będącą w ciąży lub mogącą zajść w ciążę, podczas stosowania cytarabiny, należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku dla płodu oraz rozważyć utrzymanie ciąży. Jeżeli leczenie rozpocznie się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, ryzyko uszkodzeń płodu jest znacznie mniejsze. Chociaż kobiety, leczone cytarabiną przez wszystkie trzy trymestry ciąży, rodziły zdrowe niemowlęta, zaleca się prowadzenie obserwacji tych dzieci.

Podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn leczonych cytarabiną.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego nie należy stosować podczas karmienia piersią. Nie ma wystarczających danych dotyczących przenikania cytarabiny do mleka ludzkiego. W związku z tym, iż wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego oraz istnieje potencjalne zagrożenie ciężkimi działaniami niepożądanymi ze strony cytarabiny u noworodków karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono formalnych badań wpływu na płodność, jednakże u myszy po leczeniu cytarabiną obserwowano nieprawidłowości w główce plemnika.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytarabine Kabi nie ma wpływu na funkcje intelektualne lub sprawność psychomotoryczną.

Jednak pacjenci otrzymujący chemioterapię mają ograniczoną zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, o czym należy ich poinformować i odradzić podejmowanie tego typu zajęć.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (patrz także punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane obejmują nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, wysypkę, jadłowstręt, zapalenie bądź owrzodzenia w jamie ustnej lub odbycie oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W związku z tym, że cytarabina hamuje czynność szpiku kostnego, po jej podaniu mogą wystąpić niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, megaloblastoza i zmniejszona liczba retikulocytów. Ciężkość tych działań niepożądanych zależy od dawki i schematu leczenia. Mogą również wystąpić zmiany dotyczące komórek w morfologii rozmazów szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub saprofityczne w dowolnym miejscu w organizmie mogą być związane ze stosowaniem cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną. Zakażenia mogą być łagodne lub ciężkie, czasami prowadzące do zgonu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Opisano występowanie zespołu cytarabinowego. Charakteryzuje się on gorączką, bólami mięśni, bólami kości, czasem bólem w klatce piersiowej, wysypką plamisto-grudkową, zapaleniem spojówek i złym samopoczuciem. Występuje na ogół po 6–12 godzinach od podania produktu. Wykazano korzystne działanie kortykosteroidów w leczeniu lub zapobieganiu temu zespołowi. Jeśli jego objawy są na tyle ciężkie, że wymagają leczenia, należy rozważyć podanie kortykosteroidów oraz kontynuację leczenia cytarabiną.

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Zastosowano następujące kryteria częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela działań niepożądanych	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Posocznica, zapalenie płuc, zakażenie ^a
Częstość nieznana	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, owrzodzenie wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, leukopenia, zmniejszenie liczby retikulocytów
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk alergiczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hiperurykemia
Częstość nieznana	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana	Neurotoksyczność, zapalenie nerwów, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Zapalenie spojówek ^b
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Arytmia
Częstość nieznana	Zapalenie osierdzia, bradykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Duszność, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia odbytu, zapalenie odbytu, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Często	Zaburzenia połykania
Niezbyt często	Odma śródścienna jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie otrzewnej
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki, owrzodzenie przełyku, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności wątroby

Częstość nieznana	Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie, wysypka
Często	Owrzodzenie skóry
Częstość nieznana	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, świąd, piegi, neutrofilowe ropne zapalenie gruczołów potowych, rumień małżowiny usznej (ang. „Ara-C ears”)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Bardzo często	Zespół cytarabinowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Zaburzenie czynności nerek, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Ból w klatce piersiowej, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^c
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Nieprawidłowy wynik biopsji szpiku kostnego, nieprawidłowości w rozmazie krwi
^a może być łagodne lub ciężkie, a czasem prowadzące do zgonu	
^b w przypadku stosowania dużych dawek może wystąpić w połączeniu z wysypką i może mieć charakter krwotoczny	
^c ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia podskórnego	

Działania niepożądane zgłaszane w związku z terapią dużymi dawkami (patrz również punkt 4.4), zamieszczono w poniższej tabeli:

Tabela działań niepożądanych (terapia dużymi dawkami)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Owrzodzenie wątroby, posocznica
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana	Zmiana osobowości ^a
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia czynności mózgu, zaburzenia czynności mózdzku, senność
Częstość nieznana	Śpiączka, drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia rogówki
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Kardiomiopatia ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Martwicze zapalenie okrężnicy
Częstość nieznana	Martwica żołądka lub jelit, owrzodzenia żołądka lub jelit, odma śródścienna jelit, zapalenie otrzewnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Uszkodzenia wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Złuszczenie skóry
^a Zmiany osobowości zgłaszano w związku z zaburzeniami czynności mózgu i mózdzku	
^b Prowadząca do zgonu	

Inne działania niepożądane

Po doświadczalnym zastosowaniu umiarkowanych dawek cytarabiny (1g/m² pc.) z innymi chemioterapeutykami (meta-AMSA, daunorubicyna, VP-16) lub bez tych środków, u pacjentów zgłaszano rozproszone śródmiąższowe zapalenie płuc o nieznannej przyczynie, które może być związane z podawaniem cytarabiny.

Donoszono o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej, szybko postępującej do obrzęku płuc i kardiomegalii (potwierdzonej zdjęciem rentgenowskim), po doświadczalnym podaniu dużych dawek cytarabiny w leczeniu nawrotu białaczki. W jednym przypadku zespół ten doprowadził do zgonu.

Zaburzenia układu nerwowego

U 8-37% pacjentów otrzymujących duże dawki cytarabiny odnotowano objawy ze strony mózgu lub mózdzku, takie jak zmiany osobowości, zaburzenia koncentracji, dyzartria, ataksja, drżenie, oczopląs, ból głowy, dezorientacja, senność, zawroty głowy, śpiączka, drgawki itp. Częstość występowania u osób starszych (> 55 lat) może być nawet większa. Innymi czynnikami predysponującymi są zaburzenia czynności wątroby i nerek, wcześniejsze leczenie OUN (np. radioterapia) i nadużywanie alkoholu. Zaburzenia czynności OUN są w większości przypadków odwracalne.

Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli podaje się dożylnie duże dawki cytarabiny w połączeniu z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN, takimi jak radioterapia lub terapia dużymi dawkami.

Zaburzenia żołądka i jelit

Szczególnie w przypadku leczenia dużymi dawkami cytarabiny, oprócz częstych objawów, mogą dodatkowo wystąpić bardziej nasilone reakcje. Zgłaszano przypadki perforacji jelit lub martwicy jelit z niedrożnością oraz zapalenie otrzewnej.

Po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny obserwowano: ropnie wątroby, hepatomegalię, zespół Budd-Chari'ego (zakrzepica żył wątrobowych) i zapalenie trzustki.

Inne

Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, braku miesiączki i azoospermii po terapii dużymi dawkami cytarabiny.

Podanie dokanałowe

Nie zaleca się stosowania cytarabiny dokanałowo, jednakże zgłaszano następujące działania niepożądane takiego stosowania. Spodziewane reakcje ogólnoustrojowe: zahamowanie czynności szpiku kostnego, nudności, wymioty. Sporadycznie zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na rdzeń kręgowy, prowadzące do porażenia czterokończynowego i paraliżu, martwiczej encefalopatii z drgawkami lub bez, ślepotę i inne pojedyncze przypadki neurotoksyczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma antidotum na cytarabinę. W przypadku przedawkowania należy przerwać terapię, a następnie zastosować leczenie zahamowania czynności szpiku, w tym przetoczenie krwi lub płytek krwi i podanie antybiotyków, jeśli zajdzie taka potrzeba. Dwanaście dawek po 4,5 g/m², które podawano we wlewie dożylnym przez godzinę co 12 godzin, powodowały bardzo znaczące zwiększenie częstości występowania nieodwracalnego toksycznego uszkodzenia OUN i zgonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L 01 BC 01.

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoxyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozyliouracylu w wątrobie i w nerkach. Po dożylnym podaniu u ludzi jedynie 5,8% dawki ulega wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 12-24 godzin; 90% dawki wydalane jest w postaci produktu dezaminacji. Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie i być może w nerkach. Po podaniu pojedynczych dużych dawek dożylnych, u większości pacjentów w ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do niemierzalnych poziomów. U niektórych pacjentów produktu leczniczego nie wykrywa się już po 5 minutach od wstrzyknięcia.

Okres półtrwania produktu leczniczego wynosi 10 minut.

Maksymalne stężenie cytarabiny w surowicy podczas stosowania dużych dawek jest 200 razy większe w porównaniu ze stężeniem podczas stosowania dawek konwencjonalnych. Najwyższe stężenie nieaktywnego metabolitu ARA-U podczas stosowania dużych dawek obserwuje się już po 15 minutach. Klirens nerkowy cytarabiny jest mniejszy w przypadku stosowania dużych dawek w porównaniu ze stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) po dożylnym podaniu cytarabiny w dużej dawce 1-3g/m², wynosi około 100-300 nanogramów/ml.

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania, i jest ono znacznie mniejsze niż analogiczne stężenia uzyskane po podaniu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cytarabina w klinicznie istotnych dawkach podawana gryzoniom w okresie organogenezy wykazywała działanie embriotoksyczne i teratogenne. Istnieją doniesienia, że cytarabina wywołuje toksyczność rozwojową, w tym uszkodzenie rozwijającego się mózgu, podczas podawania w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym.

Cytarabina wykazuje działanie mutagenne i klastogenne i powodowała złośliwą transformację komórek gryzoni *in vitro*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano niezgodność farmaceutyczną roztworu cytarabiny z różnymi produktami leczniczymi np. solą sodową karbenicyliny, solą sodową cefalotyny, fluorouracylem, siarczanem gentamycyny, solą sodową heparyny, solą sodową bursztynianu hydrokortyzonu, roztworem insuliny neutralnej, solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, solą sodową nafcyliny, solą sodową oksacyliny, solą sodową penicyliny G (benzylopenicyliną), metotreksatem, bursztynianem prednizolonu.

Niezgodność zależy od kilku czynników (np. stężenia produktu leczniczego, zastosowanego rozcieńczalnika, pH, temperatury). W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zgodności, należy zasięgnąć specjalistycznej konsultacji.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu:

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Okres trwałości po rozcieńczeniu:

Po rozcieńczeniu, wykazano fizyko-chemiczną stabilność przez 8 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialny jest użytkownik. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczenie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C. Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 1 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i zielonym aluminiowym zrywalnym kapsłem.

Fiolka 5 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i niebieskim aluminiowym zrywalnym kapsłem.

Fiolka 10 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiołce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i czerwonym aluminiowym zrywalnym kapslem.

Fiolka 20 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiołce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i żółtym aluminiowym zrywalnym kapslem.

Opakowanie zawiera 1 fiołkę o pojemności odpowiednio 1 ml, 5 ml, 10 ml i 20 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użycia.

Cytarabina jest przeznaczona wyłącznie do stosowania dożylnego lub podskórnego.

Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny oraz nie powinien zawierać widocznych cząstek.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń (cząstek stałych) lub nie są przebarwione.

Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera cząstki stałe lub zmienił zabarwienie.

Cytarabinę do wstrzykiwań można rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań, glukozą do infuzji dożylniej (5%) lub roztworem chlorku sodu do infuzji dożylniej (0,9%).

Badanie zgodności roztworu przeprowadzono w poliolefinowych workach infuzyjnych.

Stężenie w którym wykazano fizyko-chemiczną stabilność cytarabiny wynosi 0,04-4 mg/ml.

Jeśli zaobserwowano krystalizację w wyniku narażenia na niskie temperatury, należy rozpuścić kryształy podgrzewając do temperatury 55°C (nie dłużej niż przez 30 minut) i potrząsać aż do rozpuszczenia kryształów. Przed użyciem, pozostawić do ostygnięcia do temperatury pokojowej.

Zawartość fiołki należy zużyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu. Nie należy przechowywać otwartych fiołek.

Płyny infuzyjne zawierające cytarabinę należy zużyć natychmiast.

Informacje dotyczące obchodzenia się z cytotoksycznymi produktami leczniczymi

Podawanie:

Produkt leczniczy powinien być podawany przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w zakresie stosowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przygotowanie (wytyczne):

1. Chemioterapeutyki powinny być przygotowywane do podania wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone w zakresie bezpiecznego przygotowywania produktu leczniczego.
2. Zabiegi, takie jak rozpuszczanie oraz przeniesienie do strzykawek powinny odbyć się wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.
3. Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, rękawiczki oraz osłonę oczu.

4. Kobietom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi.

Skażenie:

- a. W razie kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami, skażone miejsce należy przemyć obficie dużą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować niedrażniący krem. Jeżeli roztwór dostał się do oczu, konieczne jest zasięgnięcie porady medycznej.
- b. W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt leczniczy powinny nałożyć rękawiczki i zetrzeć rozlany płyn za pomocą gąbki, która powinna znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym. Powierzchnię należy przemyć dwukrotnie wodą, a wszelkie roztwory i gąbki należy umieścić w worku i szczelnie go zamknąć.

Usuwanie:

Strzykawki, pojemniki, materiały chłonne, roztwór oraz jakiegokolwiek inne skażone materiały należy umieścić w grubym plastikowym worku lub innym nieprzepuszczalnym pojemniku, po czym spalić w temperaturze 1100°C.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20750

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.12.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.03.2026 r.